

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-098894

(43)Date of publication of application : 16.04.1996

(51)Int.Cl.

A61N 1/30
// A61K 9/70

(21)Application number : 06-259677

(71)Applicant : ADVANCE CO LTD

(22)Date of filing : 30.09.1994

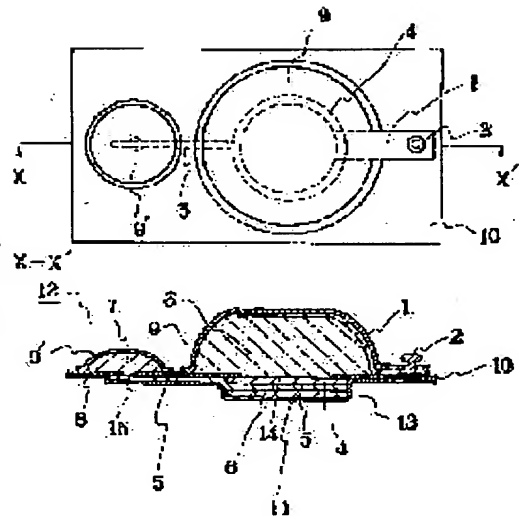
(72)Inventor : OKABE KEIICHIRO
SUNAHORI SHINICHI
KOU ENEN

(54) INTERFACE FOR IONTOPHORESIS

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an interface coating technique for inexpensive, stable and practicable iontophoresis by forming a surface coating layer of an ionic surfactant on a medicine holding member, thereby additionally enhancing the efficiency of utilizing a physiologically active peptide based medicine.

CONSTITUTION: Two polyethylene cups 9, 9' are arranged in the upper part of a base 10 having resilience and hardness. A medicine dissolving liquid 7 consisting of distilled water for injection etc., is stored in the cup 9' to form a reservoir 12. A conductive gel 3 is built in the cup 9. The lower part of the cup 9 is provided with a hole 14, and further, an ion exchange membrane 4, a non-woven fabric 5 and a porous nylon body 6 are arranged in lamination therein to form an applicator 13. The ion exchange membrane 4, the non-woven fabric 5 and the porous nylon body 6 are treated by uniformly coating or impregnating these medicine holding members with an aq. benzalkonium chloride soln. and are dried by draining.



LEGAL STATUS.

[Date of request for examination] 19.03.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2818771

[Date of registration] 28.08.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-98894

(43) 公開日・平成8年(1996)4月16日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 N 1/30				
// A 6 1 K 9/70	3 7 3			

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-259677

(22) 出願日 平成6年(1994)9月30日

(71) 出願人 000126757

株式会社アドバンス

東京都中央区日本橋小舟町5番7号

(72) 発明者 岡部敬一郎

東京都世田谷区成城8丁目30番地28号

(72) 発明者 砂堀真一

神奈川県相模原市上矢部2丁目14番地23号

(72) 発明者 黄 燕燕

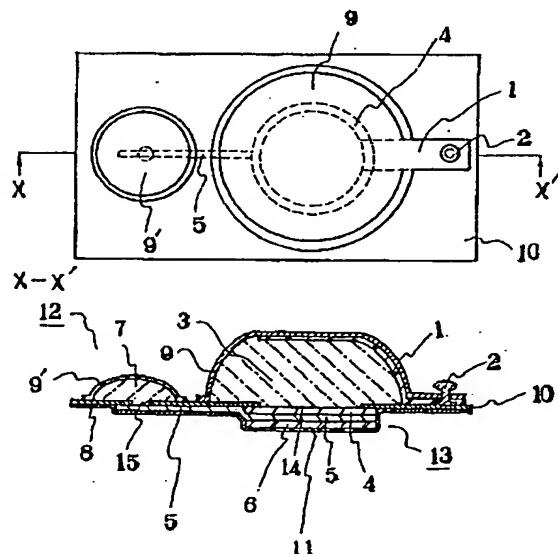
神奈川県川崎市宮前区小台2丁目1番地1号 第二桔梗ビル403号

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス用インターフェイス

(57) 【要約】

【目的】 生理活性ペプチド系薬物の利用効率を再現性よく高める、安価で安定な実用的な表面コーティング技術を用いたイオントフォレーシス用インターフェイスの提供。

【構成】 薬物接触表面部位を消毒防腐用イオン性界面活性剤により被覆処理してなる、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造からなるイオントフォレーシス用インターフェイス。



【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物保持部材にイオン性界面活性剤の表面被覆層を形成してなるイオントフォレーゼ用インタフェース。

【請求項2】薬物保持部材は、少なくとも薬物乃至薬液と接触する部材も含むことを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェース。

【請求項3】前記薬物保持部材は、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造を有することを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェースとその処理法。

【請求項4】前記イオン性界面活性剤は、防腐、消毒用であることを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェース。

【請求項5】前記イオン性界面活性剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの医薬品添加物であることを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェース。

【請求項6】前記イオン性界面活性剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの医薬品添加物であって、実用時において当該イオン性界面活性剤が薬物液には溶出しないか溶出したとしても0.01%以下の濃度である範囲であることを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェース。

【請求項7】薬物は請求項1に記載のイオントフォレーゼ用インタフェースをつかうことで薬物利用効率が上昇することを特徴とする生理活性ペプチド類。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物を電気的に皮膚透過させるイオントフォレーシス用インターフェイスの表面処理法に関する。特に、微量で高い活性を保有するイオン性生理活性ペプチド薬物を効果的に皮膚吸収させることが要求される医療分野での利用が期待される。

【0002】

【従来の技術】従来、生理活性ペプチドあるいは生理活性タンパク質の投薬法として、経口での、胃腸管内消化酵素、腸管壁分解酵素による分解、腸内細菌による分解、食事による吸着などからくる、薬の吸収効率の悪さから、もっぱら、注射による投与方法が一般に行われているところである。注射投与方法は、患者にとって苦痛が大きくまた、自己投与が一部を除いてはできず、専門家に頼らねばならず、注射に代わる投薬法の開発が望まれていた。新しいDDS（ドラッグデリバリーシステム）の研究は現在活発に進められており、吸収促進剤との組み合わせで経口投与と製剤、直腸投与と製剤、経鼻投与と製剤、経皮投与と製剤などの検討が精力的になされてはいるが、まだ、満足のゆくものができていない。特に、時間制御型あるいは間欠型の投薬が要求されるホルモン様ペプチド類の投薬にあっては、新技術の開発がまたれている。こ

れら生理活性ペプチドは、難吸収性で、有効薬物量を吸収させることは難しく、また両親媒性分子であることから、水溶液中に存在する際に、種々の貯蔵容器へ吸着しその結果器材からの回収が悪く、微量製剤の上で大変不都合があった。このため従来より容器をシリコン処理したり、これら生理活性ペプチド類に比較的吸着活性の低い蛋白質を共存させたり、あるいはまた、界面活性剤、炭水化物、アミノ酸等の配合により、貯蔵容器への吸着を防止してきた。（特開昭61-221125号公開、特開63-57527号公報）

薬物の透過制御ができるイオントフォレーシスは電気力を用いた経皮吸収促進システムで、通電中に陽極と陰極を介してできた電界内を、正電荷をもつ分子は陽極側から、負電荷をもつ分子は陰極側から皮膚層内に透過していくという1900年初頭から知られた技術であったが（J.Controlled Release 18,213-220, 1992）、これら生理活性ペプチド投与システムとして再評価される時代となってきた。イオントフォレーシスが、ポリペプチド系薬物の経皮吸収性を改善する旨の報告もなされ、実用化に向けて多くの研究がなされている。イオントフォレーシスにあっては、ペプチドの分子サイズの小さい方が皮膚透過しやすく、また、分子の会合を抑えるための製剤的工夫が皮膚透過効率をあげることも知られている。薬物保持体としてのイオントフォレーシス用インターフェイスでは、紙材、布材、繊維材合成樹脂連続発泡体または吸水性樹脂等のスポンジないし多孔質材等よりなるイオン性薬液含浸保持用水性部材層を有するインターフェイスが報告され、セラミック製等の多孔体や多孔性ないし毛細管構造を有する非導電性材よりなるインターフェイスも報告されている。しかし、これらイオントフォレーシス用インターフェイスに生理活性ペプチド類を塗布、付着、コーティングあるいは含浸し、あるいは、乾燥させることによって固体ないし亜乾燥状に配置したものをを用いたイオントフォレーシスにおいては経皮吸収量は十分な薬物利用効率が得られていない。その主因はこれら生理活性ペプチド類が薬物保持体に吸着し利用できないことで明かである。この問題点を解決する方法として我々は既に高分子蛋白質で多孔性ないし毛細管構造を有する非導電性材をコーティング処理することで薬物の多孔性材への吸着を防止し、少量で極めて効果的な経皮吸収性を確保でき、かつ安全性の面でも優れた方法を報告している（特開平6-16535号公報）。この方法は非常に有効であるが使用するコーティング剤が高価なタンパク質、例えば、BSA（牛血清アルブミン）であると、安定性に問題があり、長期にわたる保存には煩雑さが伴っており、さらに秀でた方法の開発が求められていた。生理活性ペプチドの器材への吸着防止のため、上に記載したように薬含有溶液に例えば塩化ベンザルコニウムあるいは塩化ベンゼトニウムなどを溶液中濃度0.1-2.0%範囲で共存させる方法が報告され

ているが、イオントフォレーシスでの経皮薬物投与システムには、目的薬物イオンと共存イオンが電気的に競合する結果、かえって薬物透過における輸率を下げる結果となり利用効率の向上目的からは問題がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来のイオントフォレーシス技術では、生理活性ペプチド系薬物が皮膚や多孔性器材に吸着することで投与量が不正確になるなど都合があり、実用面で問題があった。この現状を鑑み、本発明は、生理活性ペプチド系薬物の利用効率を再現性よく高める、安価で安定な実用的なイオントフォレーシス用インターフェイスコーティング技術を提供することを目的とした。

【0004】

【課題を解決する為の手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意努力し、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造からなるイオントフォレーシス用インターフェイス器材の表面を消毒用イオン性界面活性剤にて皮膜コート処理を行うと、皮膚への刺激もなく安全に薬物の経皮吸収性が著しく増大し、薬物利用効率が高まることを見だし、さらに鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、(1)薬物保持部材にイオン性界面活性剤の被覆層を形成させたイオントフォレーゼ用インタフェース、(2)上記(1)記載の薬物保持部材は、薬物乃至薬液と接触する部材であること、(3)上記(1)記載の薬物保持部材は、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造を有すること、(4)上記(1)記載のイオン性界面活性剤は、防腐、消毒用であることを特徴とし、(5)上記(1)記載のイオン性界面活性剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの医薬品添加物であることを特徴し、(6)上記(1)記載のイオン性界面活性剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの医薬品添加物であって、実用時において当該イオン性表面活性剤が薬物液には溶出しないか溶出したとしても0.01%以下の濃度である範囲であり、(7)上記(1)記載の薬物が薬物利用効率を上昇する生理活性ペプチド類に関するものである。

【0005】本発明に於いて使用される薬物は薬学的に有効な生理活性ペプチド類であれば特に制限はないが、次の様な薬物が例示される。すなわち、カルシトニン、副腎皮質刺激ホルモン、副甲状腺ホルモン、インシュリン、セクレチン、オキシトシン、アンギオテンシン、 β -エンドルフィン、グルカゴン、パソプレッシン、ソマトスタチン、ガストリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、エンケファリン、ニューロテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、成長ホルモン、ブラジキニン、サブスタンスP、ダイノルフィン、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、インターフェロン、インターロイキン、G-CSF、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオ

キシドディスムターゼ、デスモプレッシン、ソマトメジン、黒色素細胞刺激ホルモン、ムラミルジペプチド、ボンベシン、血管作用性腸ペプチド、コレシストキニン-8、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、エンドセリン、サイロトロピン放出ホルモン、及びこれら生理活性ペプチド類の誘導体などが挙げられる。本発明の液組成物への生理活性ペプチド類の配合量は、所望の薬効を奏するに十分な量であればよく、それは薬物の種類、患者の体重、症状に依って異なる物であり、これらの条件に応じて適宜選択すればよい。

【0006】

【発明の効果】即ち本発明によればイオントフォレーシスによる生理活性ペプチド類の経皮吸収において有効性および安全性が確保でき、従来のイオントフォレーシスでは達し得なかった高い吸収性を得ることができる。次に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0007】次に、本発明のイオントフォレーシス用インターフェイスの仕様態様に付いて述べる。本発明は特にこれによって制限を受けるものではない。図1において、柔軟性、硬質性を有する支持体(10)の上部には、2つのポリエチレンカップ(9)(9')が配置され、カップ(9')には、注射用蒸留水(扶桑薬品工業社製)等よりなる薬物溶解液(7)が貯留され、リザーバ(12)を形成し、(9)には、例えば、NaCl含有PVA含水ゲルよりなる導電性ゲル(3)が内蔵されている。支持体(10)の下部であって、カップ(9)の下部分には、支持体(10)に対し用時、表裏を貫通する様に穿設される孔(14)が設けられ、更にイオン交換膜(4)(例えば、AS膜(旭化成社製))、不織布(5)(例えば、ベンベルグ(日本バイリーン社製))、ナイロン多孔質体(6)(例えば、バイオダインプラス(日本ボール社製))が積層状に配置されており、アブリケーター(13)を形成する。不織布(5)は、更に支持体(10)の下部であって、カップ(9')の下に位置する部分迄延びており、支持体(10)のカップ(9')の下部であって、不織布(5)が位置する部分には、用時、表裏を貫通する様に穿設される孔(15)が設けられている。イオン交換膜(4)、不織布(5)、ナイロン多孔質体(6)に対し、これら薬物保持部材(この場合の保持は、少なくとも接触することを含むものであって薬物接触部材としてもよい。)を0.01%塩化ベンザルコニウム水溶液に均一にコーティングまたは含浸させるか、あるいは同水溶液中にこれらを浸漬することによって処理し、水を切り、これを乾燥させることによって達成される。このようにして得られたAS膜、不織布、ナイロン多孔質体のうちナイロン多孔質体の皮膚当接表面側には、さらに生理活性ペプチド類がスプレーコーティング、含浸などの手段により付着され、乾燥保持されている。ナイロン多孔質体

(6)の生体皮膚と接触する部分には、薬物(11)が固着されている。ナイロン多孔質体(6)の周縁及び支持体(10)の下部には、例えば、ブレンダーム(3M社製)等よりなる粘着テープ(8)が配置されている。

【0008】

【実施例】(ラットによる経皮吸収試験)

方法：ペントバルビタール麻酔下でSDラット雄性7週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛、シェーバーで処理した後、7.0%エタノール水溶液を含む脱脂綿で軽く擦り脱脂消毒する。図1で示したインターフェイスなしデバイス(10)をカルシトニン(合成サケカルシトニン、SIGMA社製)が薬物膜1枚当たり2IU乾燥保持されている皮膚当接面がラット腹部皮膚に接着するように固定する。アプリーケーター(13)は使用直前にリザーバー(12)から水を供給し、乾燥薬物(11)を再溶解する。具体的には、リザーバー(12)からの水の供給は図1に示される開口部(15)を通して毛細構造を有する不織布(5)を通り、ナイロン多孔質体(6)に到達する。通電はDC6V、30kHz、30% dutyで45分間行った。所定時間後頸静脈にて採血を行い、12000r.p.m.、5分間遠心分離し、上清を試料血清とした。血清カルシウムの定量はオルトクレゾールフタレインコンプレキソン法(カルシウムC-テストワーク、和光純薬社製)にて測定した。

【0009】(結果)図2の試験結果から明らかとなり、界面活性剤コーティング処理を行わないナイロン製多孔膜を用いた場合(無処置群)は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約17%であったのに対し、塩化ベンザルコニウム処理を行ったナイロン製多孔膜を用いた場合(処置群)は、カルシトニン*

ンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約28%と薬物カルシトニンの薬効が大きく薬物利用効率の上昇が示された。

【図面の簡単な説明】

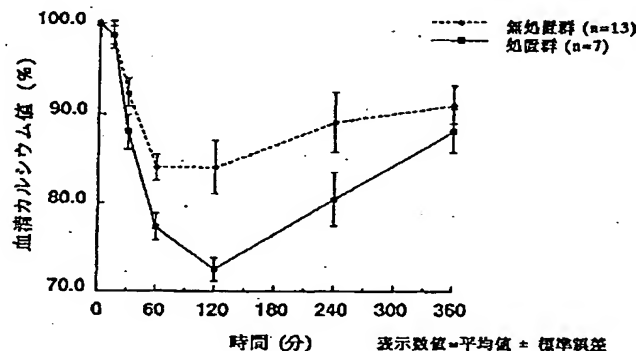
【図1】実施例に用いたインターフェイスを含むアプリーケーターデバイスの構造体の上面図および断面図を示す。

【図2】実施例の試験結果を示す図。

【符号の説明】

1. 陽極側電極(例えば、プリントAg(アドバンス社製))
2. 陽極側電極端子
3. 導電性ゲル(例えば、NaCl含有PVA含水ゲル)
4. イオン交換膜(例えば、AS膜(旭化成社製))
5. 不織布(例えば、ベンベルグ(日本バイリーン社製))
6. ナイロン多孔質体(例えば、バイオダインプラス(日本ボール社製))
7. 薬物溶解液(例えば注射用蒸留水(扶桑薬品工業社製))
8. 粘着テープ(例えば、ブレンダーム(3M社製))
9. 9'. ポリエチレンカップ
10. 支持体
11. 乾燥薬物(例えば合成サケカルシトニン(シグマ社製))
12. リザーバー
13. アプリーケーター
14. 開口部(用時表裏が貫通するよう孔をあける)
15. 開口部(用時表裏が貫通するよう孔をあける)

【図2】



(5)

特開平8-98894

【図1】

